

4. Fisiología de la gestación y el parto

Agustín Góngora Orjuela

Introducción

Una vez ocurre el proceso de implantación y se ha formado la placenta, se inicia el periodo fetal, durante este, la placenta se constituye en un órgano transitorio que facilita el intercambio de sustancias metabólicas entre la madre y el feto. La placenta actúa como un sistema de órganos, en particular, con funciones metabólicas, endocrinológicas y respiratorias. Además, constituye una barrera inmunológica para la aceptación del conceptus alógeno.

En este capítulo se resumen los eventos fisiológicos que ocurren durante la gestación y que finalizan con el parto, evento en que ocurre el nacimiento de un nuevo individuo que permitirá la continuidad de la especie.

4.1 Gestación

La duración de la gestación está controlada genéticamente por diversos factores que afectan su duración, entre ellos el genotipo. En general en los *Bos taurus* la duración es de 274 días, (Dhakal et al., 2013), mientras que en los *Bos indicus* es de 285 días (Camargo et al., 2005).

El intercambio de sustancias a través de la placenta se realiza mediante diferentes mecanismos como el transporte activo, la difusión pasiva y la difusión facilitada. Los gases pasan mediante difusión pasiva, mientras los iones necesitan de las respectivas bombas (Na, K, Ca). La glucosa y los aminoácidos utilizan la difusión facilitada, lo que requiere de ciertas moléculas transportadoras. Los lípidos no atraviesan la placenta. Sin embargo, los triglicéridos y fosfolípidos son hidrolizados para producir nuevas sustancias al servicio del feto (Senger, 2005). Las inmunoglobulinas no atraviesan la placenta por su alto peso molecular y el número de capas histológicas que posee la placenta, por lo tanto, ellas solo se adquieren después del parto a través del consumo de calostro (Chucrí et al., 2010).

Dado que el periodo fetal es eminentemente una fase de crecimiento del nuevo ser, de manera progresiva, la vaca sufre importantes adaptaciones fisiológicas que se acentúan en el último tercio de la gestación, cuando las demandas metabólicas por parte del feto son mayores. En las dos últimas semanas antes del parto, el peso fetal aumenta entre 0.45-0.68 kg/día (Wagner et al., 1974).

4.2 Endocrinología de la gestación

En la vaca, la progesterona (P4) luteal mantiene gran parte de la gestación y en su fase final del cuerpo lúteo (CL) es necesaria para que ocurra el parto (Robertson, 1972). Otra fuente de P4 son las Células Gigantes Binucleadas (BGC) de los cotiledones, después del día 120, esta por sí sola puede mantener la preñez después del día 240. Durante las últimas 4-6 semanas de la gestación, la P4 producida en las BGC disminuye paulatinamente y el mantenimiento de la gestación es nuevamente dependiente del CL (Pimmentel et al., 1986; Gross y Williams, 1988).

Los altos niveles sanguíneos de P4 durante la gestación son los responsables de mantener la inhibición de las contracciones del miometrio, debido a la hiperpolarización de sus células. (Ou et al., 1997).

El sulfato de estrona es otra hormona elaborada en la unidad fetoplacenta- madre a partir del día 100 de gestación y su producción incrementa progresivamente hasta 10 días antes del parto, cuando sus niveles séricos caen abruptamente (Takahashi et al., 1997). Esto último, no fue asociado con la retención de las membranas fetales, mientras que los bajos niveles de estradiol dos días antes del parto se propusieron como causantes de retención de las membranas fetales debido a inmadurez de los placentomas, quizás por ausencia de sincronización entre la placenta y la madurez fetal por un lado, y la ocurrencia del parto, por el otro (Shah et al., 2007). El sulfato de estrona se ha utilizado como indicador del estado de desarrollo de la unidad feto-placenta (Zhang et al., 1999). Sus niveles en la sangre se encontraron asociados con la raza de la vaca y el peso del ternero recién nacido (Isobe et al., 2003).

Las glicoproteínas asociadas a la preñez (PAGs), producidas por las CGB son otro grupo de sustancias producidas durante la gestación, y que han sido utilizadas con fines de diagnóstico, ya que pueden ser detectadas entre el día 28-30 de preñez; durante la gestación temprana y media, los niveles séricos en la madre aumentan progresivamente y se mantienen por debajo de <160 ng/ml hasta el día 240. Cuando se aproxima el parto, los niveles aumentan considerablemente y se mantiene altos hasta 1-2 días antes del parto (Peter, 2013).

Los niveles séricos de la glicoproteína B específica de la preñez (b- PAG) se empezaron a detectar desde el día 30 (> 1.0 ng/ml) y aumentaron progresivamente a los tres (9.0 ± 0.6 mg/ml), seis (35 ± 6 ng/ml) y nueve meses (150 ± 75 ng/ml) de la gestación. Sus máximos niveles se obtuvieron dos días antes del parto (524 ± 144 ng/ml). A partir de allí, disminuyeron a 78 ng/ml a los 21 días posparto (Sasser et al., 1986). Los niveles de bPAG se correlacionaron con el estado de la gestación y el número de fetos, y su evaluación es un buen indicador del estado fisiológico del feto y de la placenta (Patel et al., 1997).

Para que se mantenga la gestación, es necesario que exista un balance apropiado entre la proliferación y la regresión celular en los placentomas, por lo que el número de células en apoptosis aumentan a medida que transcurre la gestación, siendo su número significativamente mayor a medida que se acerca el parto (Ushizawa et al., 2006; Hirayama et al., 2012).

4.3 El parto

Aún existen dudas sobre los mecanismos que desencadenan el parto en la vaca; sin embargo, el modelo más aceptado es que el parto ocurre como respuesta a la condición de estrés fetal, por el limitado espacio dentro de la placenta que no permite un mayor crecimiento. Bajo esta condición se aumentan los niveles de cortisol fetal por las glándulas adrenales durante las últimas 4-6 semanas de gestación, que afectan negativamente la producción de P4 de origen placentario. La disminución de esta P4 se da por la presencia de enzimas que convierte la P4 de la placenta a estradiol (Nguyen et al., 2012). El cortisol fetal favorece la actividad de la 17 α hidroxilasa y C17-20 hidroxilasa que convierten la P4 de la placenta en andrógenos, a partir de los cuales se forman estrógenos (Anderson et al., 1975).

Es ampliamente conocido que el cortisol fetal es necesario para la producción del surfactante pulmonar en las células Clara, para evitar el colapso pulmonar. De allí, el cuidado que debe tenerse en los partos prematuros.

La disminución de la P4 y el aumento del estradiol favorece a la vez la expresión de los receptores de oxitocina en el miometrio para que se inicien las contracciones uterinas (Murata et al., 2000).

Existen diversas opiniones sobre el origen de la oxitocina (OT), en el momento del parto, se cree que la principal fuente es la pituitaria posterior y otra menor cantidad de origen útero-ovárico, esencialmente producida por el CL (Fuchs et al., 2001).

Durante el parto, la oxitocina estimula las contracciones del miometrio, la liberación de PGF2a por el endometrio para que se inicie la lúteolisis, y la liberación de PGE2 en el cérvix para facilitar su dilatación (Fuchs et al., 1996). El número de receptores de OT aumenta al final de la gestación en el endometrio y en el miometrio (Wathes et al., 1996).

La hormona relaxina, que es una glicoproteína con características estructurales similares a la insulina, es producida por el CL o la placenta (Bathgate et al., 2006), su síntesis la estimula la PGF2a, y es la encargada de relajar los ligamentos pélvicos, la sínfisis púbica y la dilatación del cérvix, para facilitar el paso del feto por el canal del parto (Steinetz et al., 1960; Downing y Sherwood, 1985; Senger, 2005). Los líquidos del amnios y de la alantoides ejercen presión para contribuir a la dilatación del cérvix. Al finalizar esta fase, las aceleradas contracciones uterinas

desplazan la membrana alantoidea fuera de la comisura de la vulva. La alantoides se rompe, el líquido alantoideo es vertido al exterior y las contracciones aumentan (Schroeder, 1989). En la vaca este periodo tarda 2 a 6 horas (Hafez, 1989). (Figura 1).

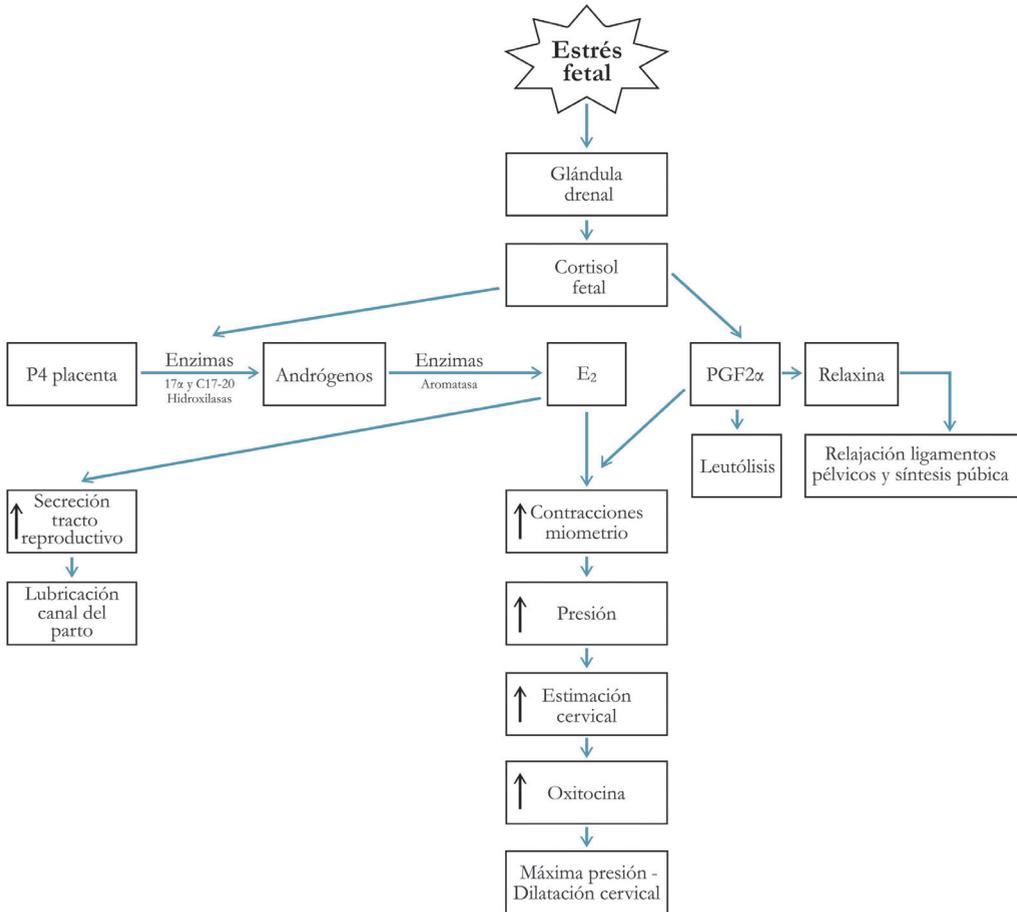


Figura 1. Modelo propuesto sobre los mecanismos que desencadenan el parto en la vaca.

La relaxina además, favorece la expulsión de la placenta (Musah et al., 1987; Beagley et al., 2010). En un estudio en el que se utilizó relaxina porcina combinada con cloprostenol o dexametasona en novillas, se observó una disminución del tiempo de inducción del parto, la incidencia en la retención y una disminución en el tiempo de eliminación de la placenta (Musah et al., 1987). Se ha observado además una correlación entre el estado de apoptosis en el placentoma

con la incidencia de la retención de la placenta después del parto (Boss et al., 2001; Kamenori et al., 2011).

En vacas que parieron espontáneamente y en otras a las que se indujo el parto, se observó que la retención de las membranas fetales ocurría por una masiva presencia de apoptosis en las células epiteliales del corión después de la expulsión del feto, por lo que la maduración incompleta del placentoma juega un papel preponderante en su retención (Boos et al., 2003). El estado de la apoptosis en el placentoma fue evaluado en vacas con parto espontáneo y parto inducido y la inducción del parto con dexametasona o prostaglandina no resultó en cambios fisiológicos importantes que evitara la retención de la placenta, por lo que se deberían identificar nuevos protocolos para la inducción del parto (Hirayama et al., 2012). Según lo anterior, y en razón de las consecuencias derivadas de las técnicas de transferencia de embriones en las que un gran número de partos ocurre en poco tiempo, se planteó un nuevo protocolo que consistió en un pretratamiento con acetona de triancinolona 1mg/60Kg al día 280, seguido del tratamiento con 500 µg de cloprostenol y 25 mg de dexametasona al día 287. En opinión de los autores, el intervalo del tratamiento - parto fue predecible y la incidencia de retención de placenta fue menor que los tratamientos utilizados para ganado *Bos taurus* (Nasser et al., 2008).

Se cree que el sistema inmune podría participar en el proceso del parto y en la eliminación de las membranas fetales (Oliveira et al., 2012). La retención de estas se asoció con una disminución de la actividad de los macrófagos en las carúnculas (Miyoshi et al., 2002), disminución en la quimiotaxis y actividad de la mieloperoxidasa de los neutrófilos circulantes (Kimura et al., 2002). Es posible que algunos casos de retención de las membranas fetales se relacionen con problemas inmunológicos ya que el reconocimiento materno de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I expresadas por las células del trofoblasto dispara una respuesta inmune inflamatoria que contribuye a la separación de los dos componentes de la placenta (Davies et al., 2004). Recientemente se comparó mediante Elisa las concentraciones de citoquinas proinflamatorias en vacas con y sin retención de placenta, las muestras fueron tomadas los días 30, 14, 7, 5, 3, 1 antes del parto, el día del parto y día 1 posparto. Las concentraciones de IL-1β fueron significativamente menores desde el día 3 antes del parto hasta el día del parto en las vacas que tuvieron retención de las membranas fetales (RFM). Igual situación se observó con las IL-6 y IL-8. Las concentraciones del TNF-α el día del parto también fueron significativamente menores en las vacas con RMF. Lo anterior sugiere que la alteración de ciertos componentes del sistema inmune puede estar asociados con la RMF (Boro et al., 2015).

Se propuso que la propio-opiomelanocortina (POMC), la cual se encuentra en cantidades altas en la adenohipófisis fetal antes del parto y posiblemente también se elabora en la pars intermedia, puede jugar un papel importante como estímulo para que se secrete la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Sin embargo, aún falta por establecer la posible participación de las 2 hormonas mencionadas en la producción de cortisol y su relación con el factor liberador de la corticotropina (Challis y Lye, 1994).

Cuando disminuyen los niveles sanguíneos de P4 al final de la gestación y aumentan los de estrógenos, se produce una despolarización de las células del miometrio que estimulan la formación de las uniones de baja resistencia y así se aumenta la sensibilidad a agonistas estimulantes (Ou et al., 1997). La formación de tales uniones ocurre para facilitar la propagación de impulsos nerviosos a partir del aumento de la comunicación intercelular. Los estrógenos incrementan la formación de las uniones mencionadas (Verhoeff et al., 1985). Las conexinas forman parte de las uniones intercelulares. La llamada conexina 43 aumenta antes del parto en respuesta al descenso de los niveles séricos de P4 y al incremento de los de E, mientras que con la conexina 26 sucede lo contrario (Orsino et al., 1996) La capa muscular lisa del miometrio (la interna) presenta mayor sensibilidad a los esteroides que la longitudinal (externa) (Doullabell et al., 1995). Es claro que durante el parto las dos capas musculares uterinas están en alto grado de actividad.

La endotelina-1 podría participar en el desencadenamiento de las contracciones musculares durante el parto (Yallampali y Garfield, 1994) al potenciar la acción de la oxitocina (Valenzuela et al., 1995).

Como resumen general y a pesar de que se ha avanzado enormemente en identificar los mecanismos que inducen el parto, en opinión de otros autores, el modelo no está completo y cada día surgen nuevos interrogantes que necesitan ser clarificados (Shenavai et al., 2012).

Bibliografía

- Anderson AB, Flint AP, Turnbull AC. Mechanism of action of glucocorticoids in induction of ovine parturition: effect on placental steroid metabolism. *J Endocrinol* 1975;66:61–70.
- Bathgate AD, Hsueh JW, David Sherwood OD. Physiology and Molecular Biology of the Relaxin Peptide Family. Chapter 16 In: Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, Third Edition edited by Jimmy D. Neill, 2006.
- Beagley JC, Whitman KJ, Baptiste KE, Scherzer J. Physiology and Treatment of Retained Fetal Membranes in Cattle. *J Vet Intern Med* 2010;24:261–268.
- Boos A, Janssen V, Mulling C. Proliferation and apoptosis in bovine placentomes during prostaglandin production. *Biol Reprod* 2001; 64: 1019–1032.
- Boos A, Janssen V, Mulling C. Proliferation and apoptosis in bovine placentomes during pregnancy and around induced and spontaneous parturition as well as in cows retaining the fetal membranes. *Reproduction* 2003; 126: 469–480.
- Boro P, Kumaresan A, Pathak R, Patbandha TK, Kumari S, Yadav A, Manimaran A, Baithal RK, Attupuram NM, Mohanty Tk. Alteration in peripheral blood concentration of certain pro-inflammatory cytokines in cows developing retention of fetal membranes. *Anim Reprod Sci.* 2015; 157:11-16.
- Camargo LSA, Viana JHM, Ramos AA, DE AS WF, Ferreira AM, Fonseca JF, Vale Filho VR. Gestation length and birth weight of in vitro produced embryos from zebu dairy cattle [abstract]. *Reprod Fertil Dev* 2005;17:270.
- Challis JRG, Lye SJ. Parturition. In: The physiology of reproduction. Knobil E, Neil JD. Chapter 55. Ed Raven Press Ltd, 2nd edition. New York. 1994. pp 985-1031.
- Chucrí TM, Monteiro JM, Lima AR, Salvadori MLB, Kfoury Junior JR, Miglino MA. A review of immune transfer by the placenta. *J Reprod Immunol* 2010; 87: 14–20.
- Davies CJ, Hill JR, Edwards JL, Schrick FN, Fisher PJ, Eldridge JA, et al. Major histocompatibility antigen expression on the bovine placenta: its relationship to abnormal pregnancies and retained placenta. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83:267-280.

Dhakal K, Maltecca C, Cassady JP, Baloch G, Williams CM, Washburn SP. Calf birth weight, gestation length, calving ease, and neonatal calf mortality in Holstein, Jersey, and crossbred cows in a pasture system. *J Dairy Sci.* 2013; 96:690–698.

Douallabell F, Lye SJ, Labrie F, Fortier MA. Differential expression and regulation of connexin-43 and cell-cell coupling in myocytes from the circular and longitudinal layers of bovine myometrium. *Endocrinology.* 1995; 136:5322-5328.

Downing SJ, Sherwood OD. The physiological role of relaxin in the pregnant rat. III. The influence of relaxin on cervical extensibility. *Endocrinology* 1985; 116: 1215-1220.

Fuchs AR, Helmer H, Beherens O, Lui HC, Antonian L, Shang SM, Fields MJ. Oxytocin in bovine parturition: A steep rise in endometrial oxytocin receptors precedes onset of labor. *Biol Reprod* 1992; 47:937-944.

Fuchs AR, Ivell R, Balvers M, Chang SM, Fields MJ. Oxytocin receptors in bovine cervix during pregnancy and parturition: gene expression and cellular localization. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1654-1660.

Fuchs AR, Ivell R, Ganz N, Fields MJ, Gimenez T. Secretion of Oxytocin in Pregnant and Parturient Cows: Corpus Luteum May Contribute to Plasma Oxytocin at Term. *Biol Reprod.* 2001; 65:1135-1141.

Gross TS, Williams WF. In-vitro steroid synthesis by the placenta of cows in late gestation and at parturition. *J Reprod Fertil.* 1988; 83:565- 573

Hafez, ESE. Reproducción e inseminación artificial en animales. Editorial Interamericana, 5ª ed., 1989. México, pp 694.

Hirayama H, Ushizawa K, Takahashi T, Sawai K, Moriyasu S, Kageyama S, et al. Differences in Apoptotic Status in the Bovine Placentome between Spontaneous and Induced Parturition. *J Reprod Dev.* 2012; 58, 5:585-59.

Isobe N, Nakao T, Uehara O, Yamashiro H, Kubota H. Plasma concentration of estrone sulfate during pregnancy in different breeds of Japanese beef cattle. *J Reprod Dev* 2003 49:369-374.

Kamemori Y, Wakamiya K, Nishimura R, Hosaka Y, Ohtani S, Okuda K. Expressions of apoptosis-regulating factors in bovine retained placenta. *Placenta* 2011; 32: 20–26.

Kimura K, Goff JP, Kehrli ME JR, Harp JA, Nonnecke BJ. Effects of mastectomy on composition of peripheral blood mononuclear cell populations in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 2002; 85: 1437–1444.

Kindahl H, Kornmatitsuk B, Königsson K, Gustafsson H. Endocrine changes in late bovine pregnancy with special emphasis on fetal wellbeing. *Dom Anim Endocrinol* 2002; 23: 321–328.

Miyoshi M, Sawamukai Y, Iwanaga T, 2002: Reduced phagocytotic activity of macrophages in the bovine retained placenta. *Reprod Domest Anim* 37, 53–56.

Murata T, Murata E, Liu X, Narita K, Honda K, Higuchi T. Oxytocin receptor gene expression in rat uterus regulation by ovarian steroids. *J Endocrinol* 2000;166:45–52.

Musah AJ, Schwabe C, Willham RL, et al. Induction of parturition, progesterone secretion, and delivery of placenta in beef heifers given relaxin with cloprostenol or dexamethasone. *Biol Reprod* 1987;37:797–803.

Nasser LF, Rezende LF, Bó GA, Barth A. Induction of parturition in Zebu-cross recipients carrying in vitro-produced *Bos indicus* embryos. *Theriogenology*. 2008; 69:116–123.

Nguyen PTT, Conley AJ, Soboleva TK, Lee RSF. Multilevel Regulation of Steroid Synthesis and Metabolism in the Bovine Placenta. *Mol Reprod Dev* 2012; 79:239–254.

Oliveira LJ, Barreto RSN, Perecin F, Mansouri-Attia N, Pereira FTV, and Meirelles FV. Modulation of Maternal Immune System During Pregnancy in the Cow. *Reprod Dom Anim* 2012; 47 (Suppl. 4): 384–393.

Orsino A, Taylor CV, Lye SJ. Connexin-26 and connexin-43 are differentially expressed and regulated in the rat myometrium throughout late pregnancy and with the onset of labor. *Endocrinology* 1996; 137:1545- 1553.

Ou CW, Orsino A, Lye SJ. Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labor is differentially regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology* 1997;138:5398– 407.

Patel OV, Sulon J , Beckers JF , Takahashi T , Hirako M, Sasaki N et al. Plasma bovine pregnancy-associated glycoprotein concentrations throughout gestation in relationship to fetal number in the cow. *Europ J Endocrinol* 1997;137: 423–428.

Patel OV, Yamada O, Kizaki K, Todoroki J, Takahashi T, Imai K, et al. Temporospatial Expression of Placental Lactogen and Prolactin-Related Protein-1 Genes in the Bovine Placenta and Uterus During Pregnancy. *Mol Reprod Dev* 2004; 69: 146–152.

Peter AT. Bovine placenta: A review on morphology, components, and defects from terminology and clinical perspectives. *Theriogenology* 2013; 80: 693–705.

Pimmentel SM, Pimentel MV, Weston PG, Hixon JE, Wagner WC. Progesterone secretion by the bovine fetoplacental unit and responsiveness of corpora lutea to steroidogenic stimuli at two stages of gestation. *Am J Vet Res* 1986;47:1967–71.

Robertson HA. Sequential changes in plasma progesterone in the cow during the estrus cycle, pregnancy, at parturition and post- partum. *Can J Anim Sci* 1972;52:645–658.

Sasser RG, Ruder CA, Ivani KA, Butler JE, Hamilton WC. Detección de pregnancy by radioimmunoassay of a novel pregnancy-specific protein in serum of cows and profile of serum concentrations during gestation. *Biol Reprod* 1986; 35:936-942.

Schroeder, H. Tratado de obstetricia veterinaria. Universidad Nacional de Colombia. 1989. 4ª ed. Bogotá, pp 354.

Shah KD, Nakao T, Kubota H, Maeda T. Peripartum changes in plasma estrone sulfate and estradiol -17b profiles associated with and without the retention of fetal membranes in Holstein-Frisian cattle. 2007; 53, 2:279-288.

Steinetz BG, Beach VL, Kroc RL, Stasilli NR, Nussbaum RE, Nemith PJ, Dun DK. Bioassay of relaxin using a reference standard: a simple and reliable method utilizing direct measurement of the interpubic ligament formation in mice. *Endocrinology* 1960; 67: 112-115.

Senger PL. Pathways to pregnancy and parturition. Second Edition. Current Conceptions Inc. 2005.

Shenavai S, Preissing S, Hoffmann B, Dilly M, Pfarrer C, Özalp GR, et al. Investigations into the mechanisms controlling parturition in cattle. *Reproduction*. 2012; 144: 279–292.

Takahashi T, Hirako M, Takahashi H, Patel OV, Takenouchi N, Domeki I. Maternal plasma estrone sulfate profile during pregnancy in the cow; comparison between singleton and twin pregnancies. *J Vet med Sci* 1997; 59, 4:287-288.

Ushizawa K, Takahashi T, Kaneyama K, Hosoe M, Hashizume K. Cloning of the bovine antiapoptotic regulator, BCL2-related protein A1, and its expression in trophoblastic binucleate cells of bovine placenta. *Biol Reprod* 2006; 74: 344–351.

Verhoeff A, R.E. Garfield RE, Ramondt J, Wallenburg HCS. Electrical and mechanical uterine activity and gap junctions in peripartal sheep *Am J Obst Gynecol*; 1985; 153:447-454.

Valenzuela GJ, Hewitt CW, Ducsay CA. Endothelin-1 potentiates the in vitro contractile response of pregnant human myometrium to oxytocin. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:1573-1576.

Wagner WC, Willham RL, Evans LE. Controlled parturition in cattle. *J Anim Sci* 1974;38:485–489.

Wathes DC, Smith HF, Leung ST, Stevenson KR, Meier S, Jenkin G. Oxytocin receptor development in ovine uterus and cervix throughout pregnancy and at parturition as determined by in situ hybridization analysis. *J Reprod Fertil* 1996; 106:23-31.

Yallampali Ch, Garfield RE. Uterine contractile responses to endothelin- 1 receptors are elevated during labor. *Biol Reprod*. 1994; 51:640-645.

Zhang WC, Nakao T, Moriyoshi M, Nakada K, Ohtaki T, Ribadu AY et al. The relationship between plasma estrone sulfate in concentrations pregnant dairy cattle and calf birth weight, calf viability, placental weight and placental expulsion. *Anim Reprod Sci*. 1999; 54:169-17.